

Л. А. Яшина

КОНТРОЛЬ НАД ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ПРОЦЕССОМ ПРИ ХОЗЛ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Хорошо известно, что в патогенезе ХОЗЛ, как и в случае бронхиальной астмы (БА), ключевую роль играет хроническое воспаление, однако оно имеет существенные отличия при этих заболеваниях. Так, при БА воспалительный процесс развивается в результате контакта с аллергенами, в нем принимают участие тучные клетки, Т-хелперы 2 типа, эозинофилы, базофилы, макрофаги, а также В-лимфоциты, которые продуцируют IgE. При ХОЗЛ основной причиной воспаления является табачный дым, при этом в воспалительную реакцию вовлечены нейтрофилы, моноциты, макрофаги, Т-хелперы 1 типа, цитотоксические лимфоциты (CD8+). Важную роль в патогенезе ХОЗЛ играют также фибробласты. Основными медиаторами воспаления при БА выступают эотаксин, интерлейкины - ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, NO; при ХОЗЛ — ИЛ-8, фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ-1 β , ИЛ-6 и в меньшей степени NO. В развитии воспаления при ХОЗЛ более значительная роль, чем при БА, отводится оксидантному стрессу.

Различия механизмов воспаления при ХОЗЛ и БА лежат в основе значительных отличий патоморфологических изменений, клинической картины и подходов к лечению. Так, при БА поражаются преимущественно центральные бронхи, в которых наблюдается истончение эпителия, слизистая метаплазия и утолщение базальной мембраны. При ХОЗЛ в патологический процесс вовлечены периферические бронхи, паренхима и сосуды легких. Хроническое воспаление при этом заболевании приводит к сквамозной и слизистой метаплазии, фиброзу

мелких бронхов, деструкции альвеолярных стенок (развитию эмфиземы), ремоделированию легочных сосудов. В то время как БА характеризуется гиперреактивностью бронхов и обратимой бронхоконстрикцией с хорошим ответом на бронхолитики и кортикостероиды (КС), при ХОЗЛ наблюдается прогрессирующее и мало обратимое сужение нижних дыхательных путей с недостаточным ответом на указанные препараты, а также гиперпродукция слизи. Еще одной отличительной чертой ХОЗЛ является системный характер хронического воспаления, что проявляется слабостью скелетных мышц, кахексией, повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических нарушений, остеопороза, депрессии и т.д.

Несмотря на то что в основе ХОЗЛ лежит хроническое воспаление, применение кортикостероидов, являющихся мощными противовоспалительными средствами, при этой патологии не дает такого выраженного эффекта, как при БА. Причинами относительно низкой чувствительности к КС при ХОЗЛ считают нейтрофильный характер воспаления, Th1-опосредованный иммунный ответ, локализация патологического процесса преимущественно в дистальных дыхательных путях, их ремоделирование и снижение деацетилирования гистонов вследствие оксидантного стресса.

Невысокая эффективность КС при ХОЗЛ и в то же время важнейшая роль воспаления в развитии этого заболевания заставили ученых разрабатывать другие противовоспалительные средства, которые воздействовали бы на специфические

звенья воспалительного каскада при ХОЗЛ или на отдельные провоспалительные медиаторы. Некоторые из этих препаратов сегодня находятся на стадии разработки и изучения, другие, например анти-ФНО α и анти-ИЛ-8 препараты, ингибиторы NF- κ B, антагонисты лейкотриена B $_4$, не оправдали возложенных на них надежд, продемонстрировав недостаточную эффективность или неудовлетворительный профиль безопасности. В настоящее время только один препарат, разработанный для противовоспалительного лечения ХОЗЛ, подтвердил свою эффективность и безопасность и разрешен для клинического применения. Это ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ-4) рофлумиласт (Даксас).

Фермент ФДЭ-4 играет важную роль в развитии воспаления при ХОЗЛ — он инактивирует цАМФ и тем самым способствует повышению активности клеток воспаления. В свою очередь ингибция ФДЭ-4 рофлумиластом приводит к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ и соответственно снижению активности клеток воспаления.

Установлено, что ФДЭ-4 экспрессируется всеми ключевыми клетками воспаления (нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, Т-лимфоцитами, эозинофилами, тучными клетками), а также гладкомышечными и эпителиальными клетками дыхательных путей, гладкими мышцами и эндотелием сосудов, фибробластами и нервными клетками. Это обуславливает многофакторный механизм действия ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта, в том числе его влияние на такие звенья патогенеза ХОЗЛ, как фиброз мелких бронхов, гиперсекреция слизи и разрушение альвеолярных стенок.

Важно, что рофлумиласт не только оказывает местное противовоспалительное действие в легких, но и уменьшает выраженность системного воспаления, что проявляется уменьшением апоптоза скелетных мышц, эндотелиальной дисфункции, адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке, метаболических нарушений (повышение секреции инсулина и чувствительности к нему), нормализацией функции остеокластов.

Рофлумиласт — высокоселективный ингибитор ФДЭ-4. По способности подавлять ФДЭ-4 он в сотни и даже тысячи раз превосходит не только неселективный ингибитор ФДЭ теофиллин, но и другие ингибиторы ФДЭ-4. Поэтому рофлумиласт можно применять в значительно более низких дозах, что обеспечивает лучший профиль безопасности, чем у других ингибиторов ФДЭ-4 — циломиласта (пока не разрешен для клиничес-

кого применения) и ролипрама (изучается возможность применения по другим показаниям).

В отличие от других ингибиторов ФДЭ, рофлумиласт не оказывает прямого бронходилатационного эффекта, однако за счет мощного противовоспалительного действия он улучшает функцию внешнего дыхания.

Благодаря длительному периоду полувыведения активного метаболита препарата — N-оксида рофлумиласта — его можно применять однократно в сутки. Важным преимуществом Даксаса является также его пероральный прием.

Противовоспалительная активность рофлумиласта была подтверждена как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях с участием пациентов с ХОЗЛ. В 4-недельном перекрестном исследовании (D.C. Grootendorst et al., 2007) Даксас обеспечивал существенное сокращение общего количества клеток в индуцированной мокроте больных ХОЗЛ — на 34 % по сравнению с плацебо ($p=0,0023$), в том числе нейтрофилов на 35,5 % ($p=0,0017$) и эозинофилов на 50 % ($p=0,0005$). Кроме того, у пациентов группы рофлумиласта отмечено достоверное снижение уровней маркеров воспаления в мокроте — ИЛ-8, нейтрофильной эластазы, эозинофильного катионного белка, α_2 -макроглобулина.

Отличие противовоспалительного механизма действия рофлумиласта от КС и их аддитивный эффект подтверждены *post hoc* анализом результатов исследований, в которых пациентам с ХОЗЛ разрешалось продолжать прием ингаляционных КС (ИКС) в течение всего периода наблюдения (P.M.A. Calverley et al., 2010). Анализ показал, что Даксас эффективно снижает частоту обострений и улучшает функцию легких даже при добавлении к терапии ИКС. Так, частота умеренных и тяжелых обострений в общей группе рофлумиласта снизилась на 14,3 % ($p=0,0257$), а в подгруппе пациентов, принимавших ИКС, — на 18,8 % по сравнению с группой плацебо ($p=0,0137$). Таким образом, при наличии показаний Даксас целесообразно добавлять не только к терапии бронхолитиками, но и к ИКС.

Уже через несколько месяцев после появления на мировом фармацевтическом рынке рофлумиласт (Даксас) был включен в международное руководство Глобальной инициативы по борьбе с ХОЗЛ (GOLD, 2010), что подчеркивает уникальную значимость этого препарата. Это первый и пока единственный противовоспалительный препарат в арсенале врачей, специально разработанный для лечения ХОЗЛ.